

FIG. 1

	G	G	G	V	A	K	E
cons.aa	L	D	T	L	V	G	K
hTGfBR-II	G	R	F	A	E	V	Y
mActR-II	K	A	R	G	R	F	G
mActR-II	V	K	A	R	G	R	F
daf-1	G	R	F	G	R	F	G
subdomains	I	I	I	I	I	I	I

LTAEEKTELKQYWLITAFHAKGNLQEYLTRHVISWEDLRNVGSSLARGLSHLHSDHTP-C
 IAAEKRGSNLEVELWLITAFHDKGSLIDYLGKNIITWNELCHVAETMSRGI SYLHEDVPWCR
 IGAEKRGTSVDVDLWLITAFHEKGSLSDFLKANVVSWNELCHIAETMARGLAYLHEDI PGLK
 IGSDRVDTGFTLWLVI EYHPGSLHDFLLENTVNIETYYNLMRSTASGLAFLHNQIGGSK
 VI-A
 subdomains

	DLK	N	DFG
cons.aa	-GRPKMPIVHRDLKSSN	ILVKNDLTCC	LCDFGLSLRL---
htGFBR-II			GPYSSVDDLANSQVGTARYMAP
mActr-IIB	GEGHKPSIAHRDFKSK	NVLLKSDLTAVL	ADFGLAVRF---EPGKPPGD--
mActr-II	-DGHKPAISHRDIKSK	NVLLKNNLTACI	ADFGLALKF---EAGKSAGD--
daf-1	-ESNKPAMAHARDIKSK	NIMYKNDLTCAI	GDGLSLSKPEDAASDIIAN--
subdomains	VI-B	VII	VIII

FIG. 2A

a.a C C E G N M C
5' GCGGATCCTGTTGTGAAGGNAATATGTG 3'
BAMHI C C G C

FIG. 2B

a.a V A V K I F
5' GCGGATCCGTCGCGAGTCAAAATTTT 3'
BamHI G C G G C
 T T T A

FIG. 2C

a.a R D I K S K N
5' GCGGATCCGCGATATTAAAAGCAA 3'
BAMHI A C C GTCT
 G A

FIG. 2D

a.a E P A M Y
5' CGGAATTCTGGTGCCATATA
EcoRI G G G
 A A

+

ActR-II
ActR-IIB

ActR-II
ActR-IIB

ActR-II
ActR-IIB

H

FIG. 3C

F	G	C	V	W	K	A	Q	L	L	H	-	-	-	-	-	E	Y	V	A	V	K	I	F	P	I	Q	D	K	Q	S	W	Q	N	E	Y	E	V	Y	S	L	P	G	M	ActR-II	
F	G	C	V	W	K	A	Q	L	M	N	-	-	-	-	-	D	F	V	A	V	K	I	F	P	L	Q	D	K	Q	S	W	Q	S	E	R	E	I	F	S	T	P	G	M	ActR-IIB	
F	A	E	V	Y	K	A	K	L	K	Q	N	T	S	E	Q	F	E	T	V	A	V	K	I	F	P	Y	E	E	Y	A	S	W	K	T	E	K	D	I	F	S	D	I	N	L	TβR-II
F	G	E	V	W	R	G	K	W	R	G	E	-	-	-	-	-	-	-	V	A	V	K	I	F	S	S	R	E	E	R	S	W	F	R	E	A	E	I	Y	Q	T	V	M	L	TβR-1/ALK-S
Y	G	E	V	W	R	G	L	W	H	G	E	S	-	-	-	-	-	-	V	A	V	K	I	F	S	S	R	D	E	Q	S	W	F	R	E	T	E	I	Y	N	T	V	L	L	ALK-1
Y	G	E	V	W	R	G	S	W	Q	G	E	N	-	-	-	-	-	-	V	A	V	K	I	F	S	S	R	D	E	K	S	W	F	R	E	T	E	L	Y	N	T	V	M	L	ALK-2
Y	G	E	V	W	M	G	K	W	R	G	E	K	-	-	-	-	-	-	V	A	Y	K	V	F	F	T	T	E	E	A	S	W	F	R	E	T	E	I	Y	Q	T	V	L	M	ALK-3
F	G	E	V	W	R	G	R	W	R	G	D	-	-	-	-	-	-	-	V	A	V	K	I	F	S	S	R	E	E	R	S	W	F	R	E	A	E	I	Y	Q	T	V	M	L	ALK-4
Y	G	E	V	W	M	G	K	W	R	G	E	K	-	-	-	-	-	-	V	A	V	K	V	F	F	T	T	E	E	A	S	W	F	R	E	T	E	I	Y	Q	T	V	L	M	ALK-6

III

II

K	H	E	N	I	L	Q	F	I	G	A	E	K	R	G	T	S	V	D	V	D	L	W	L	I	T	A	F	H	E	K	G	S	L	S	D	F	L	K	A	N	V	V	S	W	ActR-II
K	H	E	N	L	Q	F	I	A	A	E	K	R	G	S	N	L	E	V	E	L	W	L	I	T	A	F	H	D	H	K	G	S	L	T	D	Y	L	K	G	N	I	I	T	W	ActR-IIB
K	H	E	N	I	L	Q	F	L	T	A	E	E	R	K	T	E	L	G	K	Q	Y	W	L	I	T	A	F	H	A	K	G	N	L	Q	E	Y	L	T	R	H	V	I	S	W	TβR-II
R	H	E	N	I	L	G	F	I	A	A	D	N	K	D	N	G	T	W	T	Q	L	W	L	V	S	D	Y	H	E	H	G	S	L	F	D	Y	L	N	R	Y	T	V	T	V	TβR-1/ALK-S
R	H	E	N	I	L	G	F	I	A	S	D	M	T	S	R	N	S	S	T	Q	L	W	L	I	T	H	Y	H	E	H	G	S	L	Y	D	F	L	Q	R	Q	T	L	E	P	ALK-1
R	H	E	N	I	L	G	F	I	A	S	D	M	T	S	R	H	S	S	T	Q	L	W	L	I	T	H	Y	H	E	M	G	S	L	Y	D	Y	L	Q	T	T	L	D	T	ALK-2	
R	H	E	N	I	L	G	F	I	A	A	D	I	K	G	T	G	S	W	T	Q	L	Y	L	I	T	D	Y	H	E	N	G	S	L	Y	D	F	L	K	C	A	T	L	D	T	ALK-3
R	H	E	N	I	L	G	F	I	A	A	D	N	K	D	N	G	T	W	T	Q	L	W	L	I	T	S	D	Y	H	E	H	G	S	L	F	D	Y	L	N	R	Y	T	I	ALK-4	
R	H	E	N	I	L	G	F	I	A	A	D	I	K	G	T	G	S	W	T	Q	L	Y	L	I	T	D	Y	H	E	N	G	S	L	Y	D	Y	L	K	S	T	T	L	D	A	ALK-6

IV

V

N	E	L	C	H	I	A	E	T	M	A	R	G	L	A	Y	L	H	E	D	I	P	-	G	L	K	D	G	H	K	P	A	I	S	H	R	D	I	K	S	K	N	V	L	L	ActR-II
N	E	L	C	H	V	A	E	T	M	S	R	G	L	S	Y	L	H	E	D	V	P	W	C	R	G	E	G	H	K	P	S	I	A	H	R	D	F	K	S	K	N	V	L	L	ActR-IIB
E	D	L	R	K	L	G	S	S	L	A	R	G	I	A	H	L	H	S	D	H	T	P	C	-	-	G	R	P	K	M	P	I	V	H	R	D	L	K	S	N	I	L	V	TβR-II	
E	G	M	I	K	L	A	L	S	T	A	S	G	L	A	H	L	H	M	E	I	-	-	-	V	G	T	Q	G	K	P	A	I	A	H	R	D	L	K	S	K	N	I	L	V	TβR-1/ALK-S
H	L	A	L	R	L	A	V	S	A	A	C	G	L	A	H	L	H	V	E	I	-	-	-	F	G	T	Q	G	K	P	A	I	A	H	R	D	F	K	S	R	N	V	L	V	ALK-1
V	S	C	L	R	I	V	L	S	I	A	S	G	L	A	H	L	H	I	E	I	-	-	-	F	G	T	Q	G	K	P	A	I	A	H	R	D	L	K	S	K	N	I	L	V	ALK-2
R	A	L	L	K	L	A	Y	S	A	A	C	G	L	C	H	L	H	T	E	I	-	-	-	Y	G	T	Q	G	K	P	A	I	A	H	R	D	L	K	S	K	N	I	L	I	ALK-3
E	G	M	I	K	L	A	L	S	A	A	S	G	L	A	H	L	H	M	E	I	-	-	-	V	G	T	Q	G	K	P	G	I	A	H	R	D	L	K	S	K	M	I	L	V	ALK-4
K	S	M	L	K	L	A	Y	S	V	S	G	L	C	H	L	H	T	E	I	-	-	-	F	S	T	Q	G	K	P	A	I	A	H	R	D	L	K	S	K	M	I	L	V	ALK-6	

VIA

VIB

FIG. 3D

KNN	L	T	A	C	I	A	D	F	G	L	A	L	K	F	E	A	G	K	S	A	G	D	-	-	T	H	G	Q	V	G	T	R	R	Y	M	A	P	E	V	L	E	G	ActR-II
KSD	L	T	A	Y	L	A	D	F	G	L	A	V	R	F	E	P	G	K	P	P	G	D	-	-	T	H	G	Q	V	G	T	R	R	Y	M	A	P	E	V	L	E	G	ActR-IIB
KND	L	T	C	C	L	C	D	F	G	L	S	L	R	L	D	P	T	L	S	V	D	D	L	A	N	S	G	Q	V	G	T	A	R	Y	M	A	P	E	V	L	E	S	TβR-II
KKNG	T	C	C	I	A	D	L	G	L	A	V	R	H	D	S	A	T	D	T	I	D	I	A	P	N	H	R	V	G	T	K	R	Y	M	A	P	E	V	L	D	βR-1/ALK-S		
KSN	L	Q	C	C	I	A	D	L	G	L	A	V	M	H	S	Q	S	D	Y	L	D	I	G	N	P	R	V	G	T	K	R	Y	M	A	P	E	V	L	D	E	ALK-1		
KKNG	Q	C	C	I	A	D	L	G	L	A	V	M	H	S	Q	S	T	N	Q	L	D	V	G	N	P	R	V	G	T	K	R	Y	M	A	P	E	V	L	D	E	ALK-2		
KKNG	S	C	C	I	A	D	L	G	L	A	V	K	F	N	S	D	T	N	E	V	D	V	P	L	N	T	R	V	G	T	K	R	Y	M	A	P	E	V	L	D	E	ALK-3	
KKNG	M	C	A	I	A	D	L	G	L	A	V	R	H	D	A	V	T	D	T	I	D	I	A	P	N	Q	R	V	G	T	K	R	Y	M	A	P	E	V	L	D	E	ALK-4	
KKNG	T	C	C	I	A	D	L	G	L	A	V	K	F	I	S	D	T	N	E	V	D	I	P	P	N	T	R	V	G	T	K	R	Y	M	P	P	E	V	L	D	E	ALK-6	

VII

VIII

A	I	N	F	Q	R	-	D	A	F	L	R	I	D	M	Y	A	M	G	L	V	L	W	E	L	A	S	R	C	T	A	A	D	G	P	V	D	E	Y	M	L	P	F	E	E	ActR-II
A	I	N	F	Q	R	-	D	A	F	L	R	I	D	M	Y	A	M	G	L	V	L	W	E	L	V	S	R	C	K	A	A	D	G	P	V	D	E	Y	M	L	P	F	E	E	ActR-IIB
R	M	N	L	E	N	A	E	S	F	K	Q	T	D	V	Y	S	M	A	L	V	L	W	E	M	T	S	R	C	N	A	V	-	G	E	V	K	D	Y	E	P	P	F	G	S	TβR-II
S	I	N	M	K	H	F	E	S	F	K	R	A	D	I	Y	A	M	G	L	V	F	W	E	I	A	R	R	C	S	I	-	G	G	I	H	E	D	Y	Q	L	P	Y	D	βR-1/ALK-S	
Q	I	R	T	C	F	E	S	Y	K	W	T	D	I	W	A	F	G	L	V	L	W	E	I	A	R	R	T	I	V	-	N	G	I	V	E	D	Y	R	P	P	F	Y	D	ALK-1	
T	I	Q	V	D	C	F	D	S	Y	K	R	V	D	I	W	A	F	G	L	V	L	W	E	V	A	R	R	M	V	S	-	N	G	I	V	E	D	Y	K	P	P	F	Y	D	ALK-2
S	L	N	K	N	H	F	Q	P	Y	I	M	A	D	I	Y	S	F	G	L	I	I	W	E	M	A	R	R	C	I	T	-	G	G	I	V	E	E	Y	Q	L	P	Y	N	ALK-3	
T	I	N	M	K	H	F	D	S	F	K	C	A	D	I	Y	A	L	G	L	V	Y	W	E	I	A	R	R	C	N	S	-	G	G	V	H	E	E	Y	Q	L	P	Y	D	ALK-4	
S	L	N	R	N	H	F	Q	S	Y	I	M	A	D	M	Y	S	F	G	L	I	L	W	E	I	A	R	R	C	V	S	-	G	G	I	V	E	E	Y	Q	L	P	Y	H	D	ALK-6

IX

X

E	I	G	Q	H	P	S	L	E	D	M	Q	E	V	V	V	H	K	K	K	R	P	V	L	R	D	Y	W	Q	K	H	A	G	M	A	M	L	C	E	T	I	E	E	C	W	ActR-II	
E	I	G	Q	H	P	S	L	E	E	L	Q	E	Y	V	V	V	H	K	K	M	R	P	T	I	K	D	H	W	L	K	H	P	G	L	A	Q	L	C	V	T	I	E	E	C	W	ActR-IIB
K	V	R	E	H	P	C	V	E	S	M	K	D	N	V	L	R	D	R	G	R	P	E	I	P	S	F	W	L	N	H	Q	G	I	Q	M	V	C	E	T	L	T	E	C	W	TβR-II	
L	V	P	S	D	P	S	V	E	E	M	R	K	V	V	C	E	Q	K	L	R	P	N	I	P	N	R	W	Q	S	C	E	A	L	R	V	M	A	K	I	M	R	E	C	W	TβR-1/ALK-S	
V	V	P	N	D	P	S	F	E	D	M	K	V	V	C	V	D	Q	Q	T	P	T	I	P	N	R	L	A	A	D	P	V	L	S	G	L	A	Q	M	M	R	E	C	W	ALK-1		
V	V	P	N	D	P	S	F	E	D	M	R	K	V	V	C	V	D	Q	Q	R	P	N	I	P	N	R	W	F	S	D	P	T	L	T	S	L	A	K	L	M	K	E	C	W	ALK-2	
M	V	P	S	D	P	S	Y	E	D	M	R	E	V	V	C	V	K	R	L	R	P	I	V	S	N	R	W	N	S	D	E	C	L	R	A	V	L	K	L	M	S	E	C	W	ALK-3	
L	V	P	S	D	P	S	I	E	E	M	R	K	V	V	C	D	Q	K	L	R	P	N	I	P	N	W	Q	S	Y	E	A	L	R	V	M	G	K	M	M	R	E	C	W	ALK-4		
L	V	P	S	D	P	S	Y	E	D	M	R	E	I	V	C	M	K	K	L	R	P	S	F	P	N	R	W	S	S	D	E	C	L	R	O	M	G	K	L	M	T	E	C	W	ALK-6	

FIG. 3E

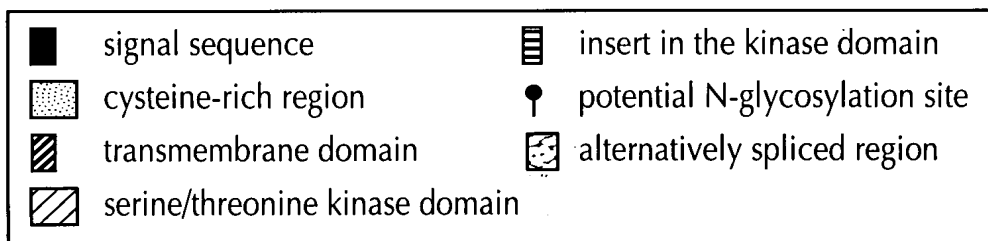
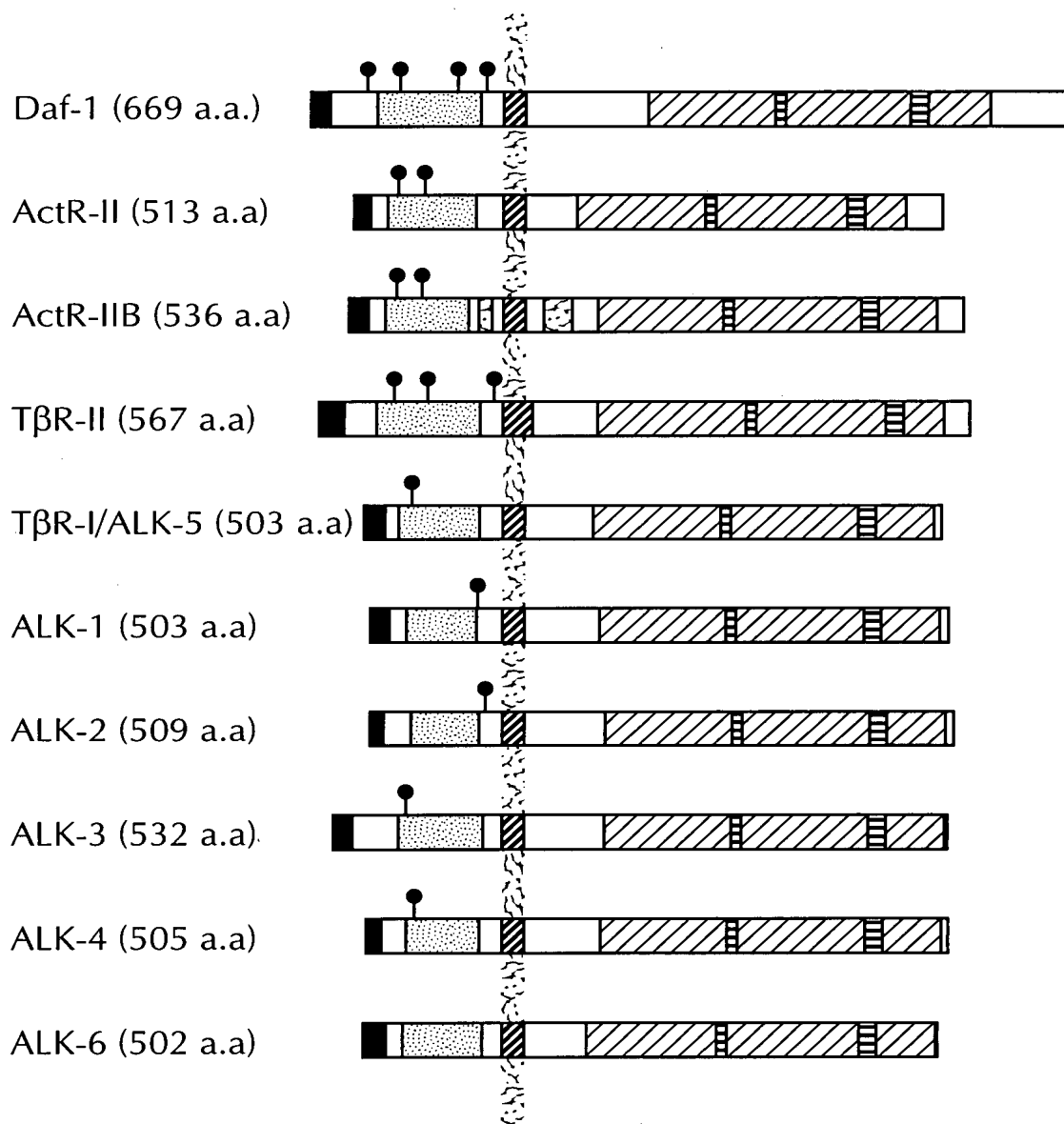
DHDAE	ARL	S	A	G	C	V	G	E	R	I	T	Q	M	Q	R	L	T	N	I	I	T	T	E	D	I	V	T	V	V	T	M	V	T	N	V	D	F	P	ActR-II		
DHDAE	ARL	S	A	G	C	V	E	E	R	V	S	L	I	R	R	S	V	N	G	T	T	S	D	C	L	V	S	L	V	T	S	V	T	N	V	D	L	L	ActR-IIB		
DHDP	E	A	R	L	T	A	Q	C	V	A	E	R	F	S	E	L	E	H	L	D	R	L	S	G	R	S	C	S	E	E	K	I	P	E	D	G	S	L	N	T	TβR-II
YANGA	ARL	T	A	L	R	I	K	K	T	L	S	Q	L	S	Q	Q	E	G	I	K	M	(503)																TβR-1/ALK-S			
YPNP	S	A	R	L	T	A	L	R	I	K	K	T	L	Q	K	I	S	N	S	P	E	K	P	K	V	I	Q	(503)										ALK-1			
YQNP	S	A	R	L	T	A	L	R	I	K	K	T	L	T	K	I	D	N	S	L	D	K	L	K	T	D	C	(509)										ALK-2			
AHNP	A	S	T	L	T	A	L	R	I	K	K	T	L	A	K	M	V	E	S	Q	D	V	K	I	(532)														ALK-3		
YANGA	ARL	T	A	L	R	I	K	K	T	L	S	Q	L	S	V	Q	E	D	V	K	I	(505)																ALK-4			
AQNP	A	S	R	L	T	A	L	R	V	K	K	T	L	A	K	M	S	E	S	Q	D	I	K	L	(502)														ALK-6		

XI

XI

PKESSL (513) ActR-II
 PKESSI (536) ActR-IIB
 K (567) TβR-II

FIG. 4



Majority

ALK-1/CR
ALK-2/CR
ALK-3/CR
ALK-4/CR
ALK-5/CR
ActR-II/CR
ActR-IIB/CR
TβR-II/CR
DAF-1/CR

+

FIG. 6

ALK-2	ALK-3	ALK-4	ALK-5	ActR-II	ActR-IIB	TβR-II	daf-1	
79	60	61	63	40	40	37	39	ALK-1
	63	64	65	41	39	37	39	ALK-2
		63	65	41	38	37	39	ALK-3
			90	41	40	39	42	ALK-4
				42	40	41	43	ALK-5
					78	48	35	ActR-II
						47	32	ActR-IIB
							34	TβR-II

FIG. 7

